

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität
in Marburg

Direktor: Professor Dr. med. D. Klaus

**FREQUENZ DER CORONARINSUFFIZIENZ
BEI DIABETIKERN
IN ABHÄNGIGKEIT VON SERUMLIPIDEN**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

**dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg
vorgelegt von —**

JUTTA MARX

aus Halle/Saale

Marburg 1976

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität
in Marburg

Direktor: Professor Dr. med. D. Klaus

FREQUENZ DER CORONARINSUFFIZIENZ
BEI DIABETIKERN
IN ABHÄNGIGKEIT VON SERUMLIPIDEN

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg
vorgelegt von

JUTTA MARX

aus Halle/Saale

Marburg 1976



Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 26. März 1976
Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät
Dekan: Prof. Dr. med. H. Oepen
Referent: Prof. Dr. med. H. Kaffarnik
Correferent: Dr. med. habil. J. Schneider

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Einleitung	1
II Methodik	3
III Statistik	6
IV Ergebnisse	7
V Graphische Darstellung	11
VI Diskussion	26
VII Zusammenfassung	37
VIII Literaturverzeichnis	38

I Einleitung

Wie Statistiken (60) zeigen, haben sich in der Bundesrepublik von 1952 - 1971 Erkrankungen der Herzkranzgefäße etwa verdreifacht. Es sterben jährlich 113 000 Menschen an einem Koronarinfarkt.

Auch in anderen hochindustrialisierten Ländern haben ischämische Herzerkrankungen epidemische Ausmaße angenommen, wobei auch zunehmend jüngere Männer und Frauen erkranken. Aus diesen Gründen wurden intensive Forschungsstudien zur Prävention der Koronarerkrankung angeregt.

Aus retrospektiven - d.h. die Daten stammen aus abgeschlossenen Krankengeschichten - und prospektiven Studien, Beobachtungen aus bis zu zwanzigjährigen Langzeitstudien z.B. Framingham (29, 30, 31), Albany-Heart-Study (9) u.a. wurden Faktoren, die das Risiko ischämischer Herzerkrankung begünstigen, gewonnen. Eine multifaktorielle Genese ist wahrscheinlich. Jedoch meinen Kannel und seine Mitarbeiter (30) aus den Ergebnissen der Framinghamstudy "von der Menge identifizierter Faktoren, die mit einem Anstieg entdeckter KHK (koronare Herzkrankheit) einhergehen, sind die Blutlipide die wichtigsten". In den bisher durchgeführten Untersuchungen wurde allgemein das Cholesterin als Risikofaktor bestätigt.

In retrospektiven Studien, Albrink et. al. (3) und jetzt prospektiven Untersuchungen, Carlson und Böttiger (13) wurde auch den Triglyceriden eine besondere Bedeutung beigemessen. Doch liegen zu diesem Problem wenig ausführliche Ergebnisse vor.

Ebenso wurde der Diabetes mellitus, sowie schon der subklinische Diabetes mellitus als Risikofaktor erkannt (20).

Zur Zeit unterscheiden wir nach Schettler (54) Risikofaktoren erster Ordnung:

- Störungen des Fettstoffwechsels
- Nikotinabusus
- Hypertonie

sowie Faktoren zweiter Ordnung:

- Diabetes
- Gicht
- mangelnde körperliche Bewegung.

In einer der wichtigsten epidemiologischen Studien, dem National-Pooling-Projekt (59), hier wurden die Ergebnisse aus sechs großen prospektiven Studien zusammengefaßt, wurde festgestellt, daß von 7 342 sich gesundführenden Männern im Alter von 50 - 59 Jahren nur 17% frei von den oben genannten Risikofaktoren waren, 45% hatten einen, 30% zwei, 3% drei. 58% aller beobachteten KHK in einer Dekade entfielen auf Personen mit zwei und drei Risikofaktoren.

Die letztgenannten Ergebnisse zeigen die Bedeutung der Koinzidenz von Risikofaktoren.

In der vorliegenden retrospektiven Studie eines ausgewählten Krankengutes aus drei Kliniken, insgesamt 547 Personen, wurde untersucht, ob das Zusammentreffen der Risikofaktoren - Diabetes mellitus unterschiedlicher Stoffwechselführung, sowie ein subklinischer Diabetes mellitus - mit erhöhten Cholesterin- oder Triglyceridwerten mit vermehrtem Vorkommen von KHK verbunden ist.

II Methodik

Auswahlkriterien

Die Untersuchung wurde an folgenden drei Kliniken durchgeführt: An der Medizinischen Klinik, der Medizinischen Poliklinik der Universität Marburg/Lahn und den Städtischen Ferdinand-Sauerbruch-Krankenanstalten Wuppertal-Elberfeld.

An der Medizinischen Klinik wurden 1972 während drei Monaten sämtliche stationären Patienten in dieser Klinik erfaßt. Cholesterin-, Triglycerid- und Blutzuckerbestimmung wurde am Aufnahmetag durchgeführt. Nicht ausgewertet wurden die Daten von Patienten mit endokrinen, Leber-, Nieren- oder konsumierenden Erkrankungen, deren Lebenserwartung vornehmlich durch die Primärerkrankung begrenzt war. Ebenso wurden Patienten mit spez. Diätregime, wie Reduktionskost oder Öldiät von der Untersuchung ausgeschlossen.

An der Medizinischen Poliklinik wurde 1967-1972 das Serum-Cholesterin und die Serum-Triglyceride bestimmt bei ambulant behandelten Diabetikern und allen Patienten, die wegen eines abgelaufenen Herzinfarktes nachbehandelt wurden. In unserer Studie wurden die Mittelwerte von Cholesterin und Triglyceriden, sowie die durchschnittliche Diabeteseinstellung des Jahres 1972 erfaßt.

An der Medizinischen Klinik der Städtischen Ferdinand-Sauerbruch-Krankenanstalten wurden bei stationären und ambulanten Patienten in den Jahren 1969-1972 bei klinischer Indikation Cholesterin und Triglyceride gemessen. Indikationen waren: Adipositas, Zeichen für Arteriosklerose und Diabetes mellitus. Die Messungen wurden jeweils als Erstuntersuchung am Aufnahmetag durchgeführt.

Methoden

a) Plasmagewinnung

Die Blutentnahme wurde bei stationären Patienten nüchtern und ruhend durchgeführt, bei ambulanten Patienten nach 30 Min. Körperruhe ebenfalls nüchtern. Das Blut wurde nach Entnahme zentrifugiert, die Bestimmungen spätestens 24 Stunden nach Entnahme durchgeführt. Cholesterin wurde als Gesamtcholesterin nach Watson (61), modifiziert nach Richterich und Lauber (50), die Triglyceride im enzymatischen Test nach Eggstein und Kreutz (18) bestimmt.

b) Gruppen

Es wurden folgende Gruppen gebildet:

- I) Nicht-Diabetiker: NBZ $\leq$ 100mg, i.v. Tolbutamidtest oder/und oraler Glukosetoleranztest: nicht pathologisch.
- II) subklinischer Diabetes mellitus: NBZ $\leq$ 100mg/100ml pathologischer oraler Glukosetoleranz- und i.v. Tolbutamidtest.
- III) gut eingestellter Diabetes mellitus:
 - a) bei diätisch oder mit oralen Antidiabetika behandelten Patienten: NBZ $\leq$ 130mg
 - b) bei insulinpflichtigen Patienten: NBZ $\leq$ 150mg
- IV) schlecht eingestellter Diabetes mellitus:
 - a) diätisch oder oral behandelt: NBZ $>$ 130mg
 - b) insulinpflichtig: NBZ $>$ 150mg

Gesamtkollektiv getrennt nach Alter:

- V) $\leq$ 50 Jahre
- VI) $>$ 50 Jahre

Gesamtkollektiv getrennt nach Gewicht:

VII) Broca $\leq$ + 10%

VIII) Broca $>$ + 10%

Gesamtkollektiv getrennt nach Geschlecht

I) Frauen

X) Männer

Als Parameter zur Beurteilung einer koronaren Herzerkrankung dienten: Angina pectoris vera, EKG-Veränderungen, wie: auf eine Ischämie hinweisende Rhythmus- und Leitungsstörungen, Kammerendteilveränderungen, Zeichen eines abgelaufenen Herzinfarktes, frischer Herzinfarkt mit eindeutigen EKG-Veränderungen, CPK- und Transaminasenanstieg.

c) Lipidklassen

Die Einteilung der Cholesterin- und Triglyceridklassen erfolgte durch Drittelung der oben beschriebenen Gruppen.

d) Auswertung

Für jede Lipidklasse wurde das Verhältnis von beobachteten zu erwarteten KHK-Erkrankungen festgestellt. Um die erwarteten KHK-Fälle zu ermitteln, wird vorausgesetzt, daß die Höhe der Lipidkonzentrationen keinen Einfluß für das Auftreten von KHK hat, also der Anteil der beobachteten Fälle z.B. eines Diabeteskollektivs gleich dem Anteil der koronaren Herzerkrankungen einer Lipidklasse ist.

III Statistik

Zur Beurteilung, ob sich die Häufigkeiten der beobachteten koronaren Herzerkrankungen bzw. Herzinfarkte in Abhängigkeit von der jeweiligen Cholesterin- oder Triglyzeridklasse signifikant voneinander unterscheiden, wurde der Chiquadrattest angewandt.

Grundlage für die Nullhypothese waren die für unsere Auswertung errechneten, erwarteten Fälle.

Signifikanz zwischen den drei Cholesterin- und Triglyzeridklassen ist gegeben bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha \leq 5\%$.

Für die vier Diabetesgruppen sollte festgestellt werden, ob sich die Mittelwerte bei einer Normalverteilung von Alter und Brocaindex in den Cholesterin- und Triglyceridklassen signifikant voneinander unterscheiden, und somit als beeinflussende Faktoren der Lipide oder als direkt pathogenetisch wirksame Faktoren für KHK herangezogen werden müssen. Dies zu prüfen wurde der t-Test verwandt. Der t-Test dient zum Vergleich von 2 unabhängigen Stichproben aus normal verteilten Grundgesamtheiten hinsichtlich ihrer Mittelwerte.

Die Prüfgröße t errechnet sich:

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{n_1 + n_2}{n_1 n_2} \left[\frac{(n_1 - 1) s_1^2 + (n_2 - 1) s_2^2}{n_1 + n_2 - 2} \right]}}$$

$\bar{x}_1 \bar{x}_2$ Mittelwerte der beiden Gruppen

$s_1 s_2$ Streuung in beiden Gruppen

$n_1 n_2$ Stichprobenumfänge

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$$

$$s = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}$$

Die Freiheitsgrade betragen für den t-Test: $n + n - 2$.

Nach der Anzahl der Freiheitsgrade sowie der gewählten Irrtumswahrscheinlichkeit α ist $\bar{t}$ auf dem α -Niveau signifikant, wenn $\bar{t}$ größer als t .

t ist aus der Tabelle der Signifikanzschranken der Studentverteilung nach Yates und Fisher zu entnehmen. Die Irrtumswahrscheinlichkeit beträgt hier $\alpha \leq 5\%$.

IV Ergebnisse

In der Gruppe der Nicht-Diabetiker (s. Abb. 1) zeigt sich, daß bei steigenden Cholesterinwerten auch der Quotient 'beobachtete durch erwartete Fälle' ansteigt. Alle drei Klassen zeigen signifikante Unterschiede.

Für die Triglyceride (s. Abb. 2) ergibt sich ein ähnliches Bild. Das Morbiditätsverhältnis wird in Klasse 2 größer 100 und steigt noch in Klasse 3. Die Häufigkeiten der drei Klassen zeigen signifikante Unterschiede.

In der Gruppe subklinischer Diabetes mellitus (s. Abb. 3 + 4) beträgt das Verhältnis beobachtet zu erwartet sowohl für die Cholesterine als die Triglyceride für alle drei Klassen etwa 100.

Signifikante Unterschiede der beobachteten Häufigkeiten zwischen den einzelnen Triglyzerid- und Cholesterinklassen sind nicht nachweisbar.

Wie an dieser Stelle schon zu erwähnen ist, liegt die untere Grenze der Triglyceridklasse 2 (= 170mg) be-

reits so hoch wie die Klasse 3 der Nicht-Diabetiker.

Für die Gruppe der gut eingestellten Diabetiker (s. Abb. 5 + 6) ist festzustellen, daß in den drei Cholesterinklassen soviel Krankheitsfälle beobachtet wurden als zu erwarten waren. Signifikante Unterschiede für die Cholesterinklassen 1, 2 und 3 wurden nicht errechnet. Jedoch zeigt sich für die drei Triglyceridklassen, daß der Quotient mit steigenden Triglyceridwerten zunimmt und für die Klasse 3 die beobachteten Häufigkeiten signifikant höher liegen als für Klasse 1 und 2.

In der Gruppe der schlecht eingestellten Diabetiker (s. Abb. 7 + 8) ist festzustellen: Für das Cholesterin läßt sich in der Klasse 2 ein Anstieg des Morbiditätsverhältnisses mit leichtem Abfall für die Klasse 3 beobachten. Signifikante Unterschiede ergeben sich nicht. Für die Triglyceride läßt sich zwar mit steigenden Werten eine Verschiebung des Verhältnisses 'beobachtete zu erwarteten Fällen' zugunsten der beobachteten erkennen. Diese Tendenz läßt sich jedoch statistisch nicht sichern. Auch hier gilt wie für die Diabetesgruppe 2: die Triglyceride liegen schon in Klasse 2 höher als der als pathologisch geltende Grenzwert von 170mg %.

In der Tabelle 1 wird dargestellt, ob sich Alter, Broca-index und Geschlechtsverteilung in den einzelnen Lipidklassen für die genannten vier Diabetesgruppen signifikant unterscheiden.

Die Tabelle zeigt für die Nicht-Diabetiker, daß die einzelnen Klassen sowohl beim Cholesterin, als auch den Triglyceriden signifikant bezüglich Alter, Broca-index und Geschlechtsverteilung voneinander differieren. Für die Cholesterin- und Triglyceridklassen der Diabetesgruppen II, III, IV zeigten sich keine signifikanten Unterschiede des Durchschnittsalters, des Broca-

index und der Geschlechtsverteilung, mit Ausnahme der Gruppe 'schlecht eingestellter Diabetes mellitus' bezüglich der Geschlechtsverteilung in den Cholesterinklassen.

Bei einer weiteren Untersuchung des Gesamtkollektivs wurde dargestellt, ob und in welchem Maß erhöhte Cholesterine und Triglyzeride in Kombination mit anderen Faktoren (z.B. Geschlecht, Alter, Übergewicht) für die Häufigkeit von Koronarsklerose und Herzinfarkt bedeutsam sind.

Das Gesamtkollektiv nach Männern und Frauen getrennt (s. Tab. 2a + b, 3a + b) zeigt, daß bei den Männern sich mehr beobachtete als erwartete Fälle in der Cholesterin- und Triglyzeridklasse 3 finden. Die Häufigkeit der an Koronarsklerose oder Herzinfarkt Erkrankten in den Lipidklassen 3 unterscheidet sich signifikant von der anderer Klassen.

Für die Frauen wird zwar auch ein Anstieg des Quotienten bei steigenden Lipidwerten beobachtet, Signifikanz ließ sich allerdings nur für die Triglyzeridwerte errechnen.

In den Altersgruppen ≤ 50 und ~ 50 (s. Tab. 4a + b, 5a + b) wird für die Cholesterin- und Triglyzeridklasse 3 das Morbiditätsverhältnis größer 100. Signifikanz ist für die genannten Klassen gegeben. In der zweiten Gruppe zeigt sich zwar auch eine leicht ansteigende Tendenz beobachteter Fälle. Signifikante Unterschiede in den einzelnen Klassen können jedoch nicht ermittelt werden.

Bei der Gruppe der Normgewichtigen (Brocaindex kleiner 10% s. Tab. 6a + b) steigt die Anzahl der beobachteten

Fälle mit den Lipidwerten. Die Häufigkeiten in Klasse 3 bei Cholesterin und Triglyzeriden unterscheiden sich signifikant von den restlichen Lipidklassen.

Das Morbiditätsverhältnis hat auch in der Gruppe der Übergewichtigen (Brocaindex größer 10%, s. Tab. 8a + b) in Abhängigkeit des Cholesterins und der Triglyzeride steigende Tendenz.

Signifikante Unterschiede der beobachteten Häufigkeiten lassen sich jedoch weder für die Cholesterine noch Triglyzeride statistisch nachweisen.

V Abbildungen

NICHT DIABETIKER

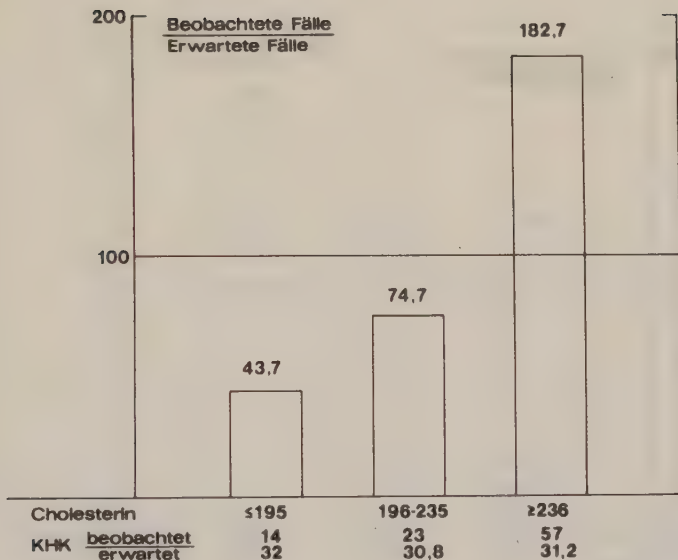


Abb. 1: koronare Herzerkrankung und Cholesterin bei Nicht-Diabetikern. $\alpha = 0,00\%$

Cholesterin- und Triglyceridwerte werden in mg/100 ml angegeben.

Es werden die Resultate durch das Morbiditätsverhältnis dargestellt:

$$100 \times \frac{\text{Anzahl der beobachteten KHK}}{\text{Anzahl der erwarteten KHK}}$$

(KHK = koronare Herzerkrankung)

Bei Werten unter 100 ist die Morbidität der betreffenden Gruppe geringer, bei Werten über 100 höher als erwartet.

Signifikante Unterschiede bei $\alpha \leq 5\%$.

NICHT DIABETIKER

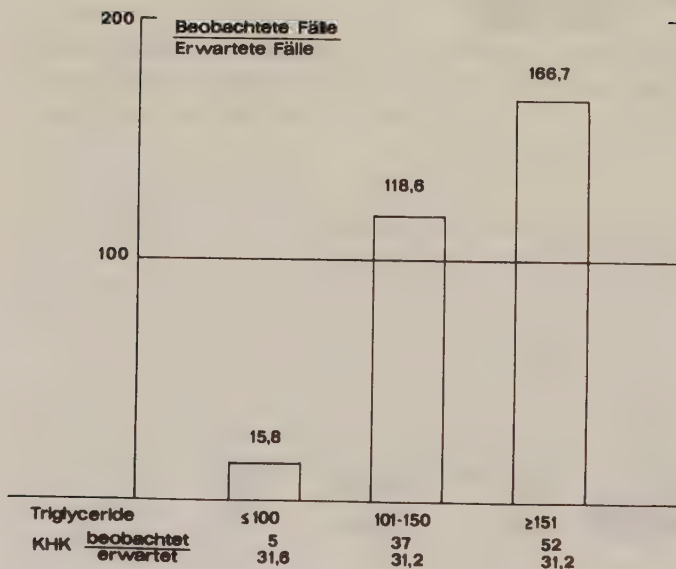


Abb. 2: Koronare Herzerkrankung und Triglyceride bei Nicht-Diabetikern. $\alpha = 0,00 \%$

Erläuterungen siehe Legende zur Abb. 1.

SUBKLINISCHER DIABETES MELLITUS

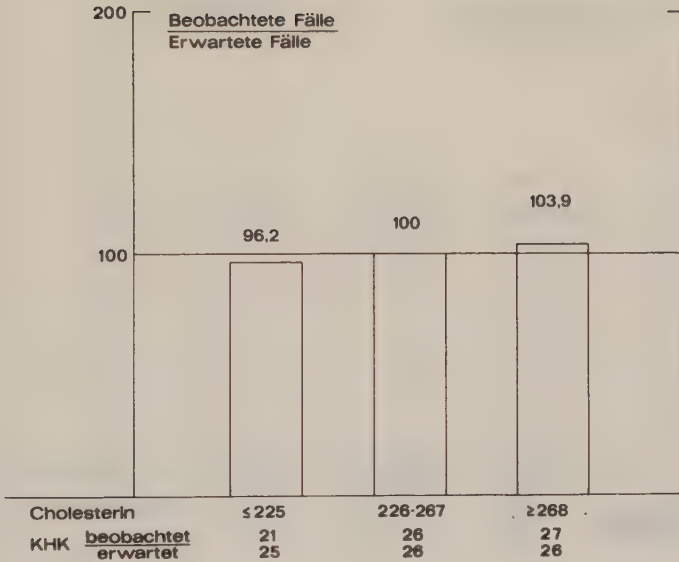


Abb. 3: Koronare Herzerkrankung und Cholesterin bei Patienten mit subklinischem Diabetes mellitus

$\chi^2 = 96,23$

Erläuterungen siehe Legende zur Abb. 1

SUBKLINISCHER DIABETES MELLITUS

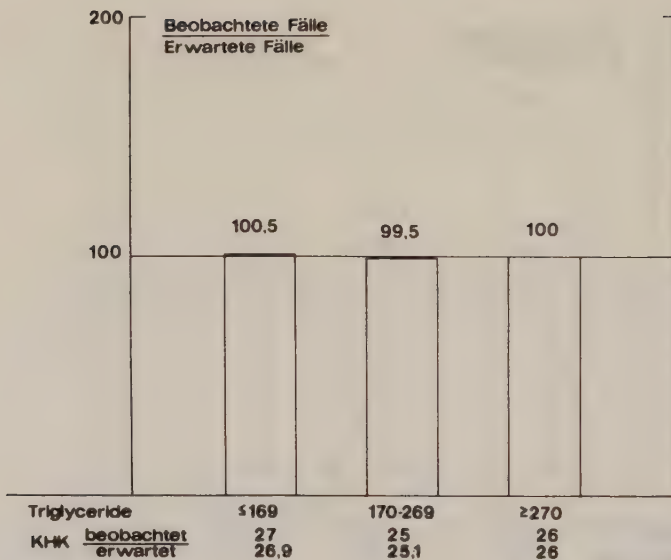


Abb. 4: Koronare Herzkrankung und Triglyceride bei Patienten mit subklinischem Diabetes mellitus
 $\chi^2 = 99,93$

Erläuterungen siehe Legende zur Abb. 1

MANIFESTER GUT EINGESTELLTER DIABETES MELLITUS

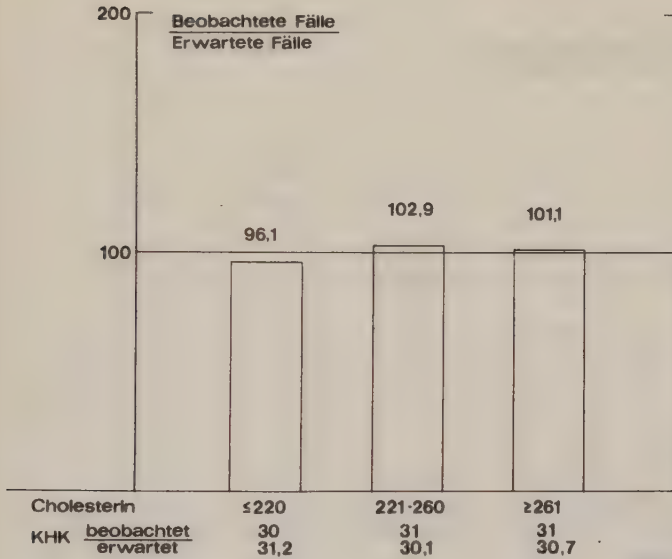


Abb. 5: Koronare Herzerkrankung und Cholesterin bei Patienten mit manifestem, gut eingestelltem Diabetes mellitus $\chi^2 = 96,30$

Erläuterungen siehe Legende zur Abb. 1

MANIFESTER GUT EINGESTELLTER DIABETES MELLITUS

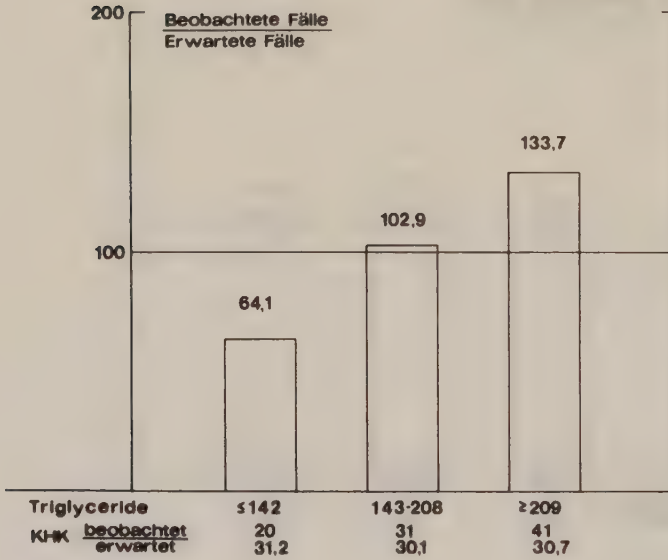


Abb. 6: Koronare Herzerkrankung und Triglyceride bei Patienten mit manifestem, gut eingestellten Diabetes mellitus $\chi^2 = 2,32$

Erläuterungen siehe Legende zur Abb. 1

MANIFESTER SCHLECHT EINGESTELLTER DIABETES MELLITUS

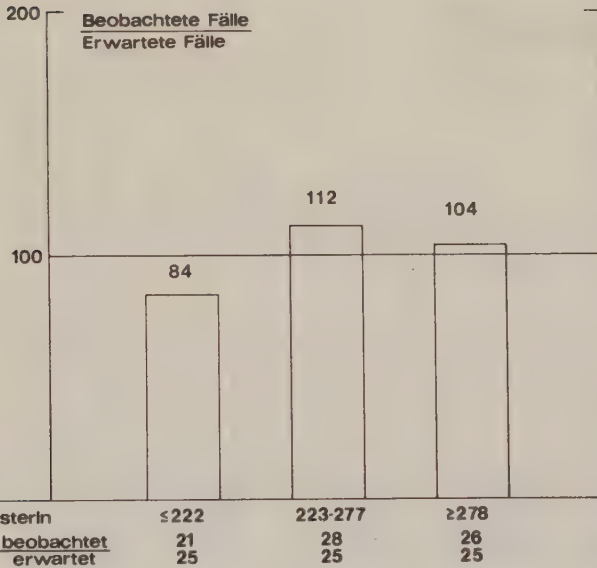


Abb. 7: Koronare Herzerkrankung und Cholesterin bei schlecht eingestellten Diabetikern $\chi^2 = 59,45$
Erläuterungen siehe Legende zur Abb. 1

MANIFESTER SCHLECHT EINGESTELLTER DIABETES MELLITUS

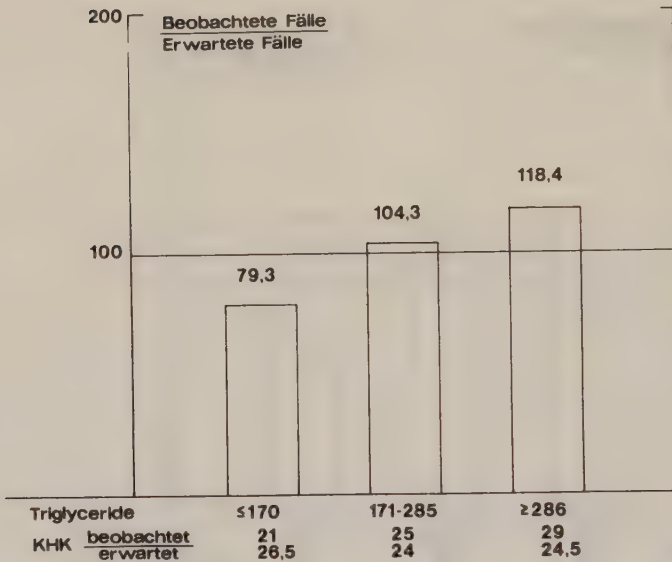


Abb. 8: Koronare Herzerkrankung und Triglyceride bei schlecht eingestellten Diabetikern $\alpha = 36,61$
Erläuterungen siehe Legende zur Abb. 1

	Cholesterin			n ^o / n ^q	Triglyceride		
	Alter	Broca			Alter	Broca	n ^o / n ^q
Nicht-Diabetiker	I/II	$\alpha = 0,24$	$\alpha = 0,89$	$\alpha = 94,41$	$\alpha = 0,00$	$\alpha = 0,11$	$\alpha = 2,69$
	I/III	$\alpha = 0,00$	$\alpha = 0,06$	$\alpha = 4,08$	$\alpha = 0,00$	$\alpha = 0,00$	$\alpha = 4,08$
	II/III	$\alpha = 0,00$	$\alpha = 28,90$	$\alpha = 11,63$	$\alpha = 2,65$	$\alpha = 0,87$	$\alpha = 100,00$
Subklin. Diabetes mellitus	I/II	$\alpha = 94,78$	$\alpha = 13,65$	$\alpha = 53,08$	$\alpha = 24,96$	$\alpha = 42,64$	$\alpha = 89,19$
	I/III	$\alpha = 77,05$	$\alpha = 5,98$	$\alpha = 35,98$	$\alpha = 21,12$	$\alpha = 27,56$	$\alpha = 71,33$
	II/III	$\alpha = 83,74$	$\alpha = 78,83$	$\alpha = 100,0$	$\alpha = 94,83$	$\alpha = 96,81$	$\alpha = 60,16$
Manifestes gut eingest. Diabetes mellitus	I/II	$\alpha = 15,55$	$\alpha = 79,07$	$\alpha = 35,45$	$\alpha = 59,78$	$\alpha = 78,16$	$\alpha = 8,85$
	I/III	$\alpha = 8,47$	$\alpha = 80,05$	$\alpha = 30,68$	$\alpha = 69,93$	$\alpha = 21,11$	$\alpha = 93,13$
	II/III	$\alpha = 73,14$	$\alpha = 96,19$	$\alpha = 92,17$	$\alpha = 88,38$	$\alpha = 32,38$	$\alpha = 15,36$
Manifestes schlecht eingest. Diabetes mellitus	I/II	$\alpha = 54,47$	$\alpha = 11,48$	$\alpha = 3,34$	$\alpha = 5,09$	$\alpha = 55,48$	$\alpha = 42,12$
	I/III	$\alpha = 74,53$	$\alpha = 7,78$	$\alpha = 1,84$	$\alpha = 48,66$	$\alpha = 39,35$	$\alpha = 95,66$
	II/III	$\alpha = 79,74$	$\alpha = 92,03$	$\alpha = 100,0$	$\alpha = 20,28$	$\alpha = 80,76$	$\alpha = 53,11$
Signifikanzniveau der Unterschiede von Durchschnittsalter, Broca-index und Geschlechtsverteilung beim Vergleich der Lipidgruppen I-III. Signifikante Unterschiede bei $\alpha \leq 5\%$.							

Tabelle 1

Männer

Cholesterin			
Klassen	KHK		Morbiditätsverhältnis
208	beobachtet	48	70,8
	erwartet	67,8	
209-252	beobachtet	63	98,1
	erwartet	64,2	
253	beobachtet	84	133,3
	erwartet	63	

Tab. 2a: $\alpha = 0,17$

Männer

Triglyceride			
Klassen	KHK		Morbiditätsverhältnis
133	beobachtet	44	66,7
	erwartet	66	
134-208	beobachtet	71	109
	erwartet	64,8	
209	beobachtet	80	124,6
	erwartet	64,2	

Tab. 2b: $\alpha = 0,27$

Koronare Herzerkrankung und a) Cholesterin,
b) Triglyceride
bei Männern des Gesamtkollektivs

Frauen

Cholesterin			
Klassen	KHK		Morbiditätsverhältnis
215	beobachtet	36	75
	erwartet	40	
216-261	beobachtet	52	107
	erwartet	48,5	
262	beobachtet	56	117,8
	erwartet	47,5	

Tab. 3a: $\alpha = 9,23$

Frauen

Triglyceride			
Klassen	KHK		Morbiditätsverhältnis
128	beobachtet	28	56,2
	erwartet	49,9	
129-224	beobachtet	50	107,3
	erwartet	46,6	
225	beobachtet	66	138,9
	erwartet	47,5	

Tab. 3b: $\alpha = 0,02$

Koronare Herzerkrankung und a) Cholesterin,
b) Triglyceride
bei Frauen des Gesamtkollektivs

Alter: $\leq$ 50 Jahre

Cholesterin			
Klassen	KHK		Morbiditätsverhältnis
186	beobachtet	3	32,1
	erwartet	9,3	
187-220	beobachtet	9	96,4
	erwartet	9,3	
221	beobachtet	16	171,4
	erwartet	9,3	

Tab. 4a: $\alpha = 1,07$

Alter: $\leq$ 50 Jahre

Triglyceride			
Klassen	KHK		Morbiditätsverhältnis
86	beobachtet	3	31,6
	erwartet	9,3	
87-145	beobachtet	6	64,3
	erwartet	9,3	
146	beobachtet	9	207,3
	erwartet	9,2	

Tab. 4b: $\alpha = 0,03$

Koronare Herzerkrankung und a) Cholesterin,
b) Triglyceride
bei Personen unter 50 Jahren des Gesamtkollektivs

Alter: > 50 Jahre

Cholesterin			
Klassen		KHK	Morbiditätsverhältnis
224	beobachtet	95	89,2
	erwartet	104,3	
225-269	beobachtet	106	103,6
	erwartet	102,3	
270	beobachtet	110	107,5
	erwartet	102,3	

Tab. 5a: alpha = 38,05

Alter: > 50 Jahre

Triglyceride			
Klassen		KHK	Morbiditätsverhältnis
148	beobachtet	85	82
	erwartet	103	
149-240	beobachtet	108	105,5
	erwartet	102	
241	beobachtet	116	112,6
	erwartet	103	

Tab. 5b: alpha = 7,02

Koronare Herzerkrankung und a) Cholesterin

b) Triglyceride

bei Personen älter als 50 Jahre des Gesamtkollektivs

Broca $\leq 10\%$

Cholesterin			
Klassen		KHK	Morbiditätsverhältnis
196	beobachtet	24	61
	erwartet	39,3	
197-242	beobachtet	35	89
	erwartet	39,3	
243	beobachtet	58	151,2
	erwartet	39,3	

Tab. 6a: alpha = 0,03

Broca $\leq 10\%$

Triglyceride			
Klassen		KHK	Morbiditätsverhältnis
103	beobachtet	10	45,8
	erwartet	39,3	
104-167	beobachtet	36	92,7
	erwartet	38,8	
168	beobachtet	63	162,2
	erwartet	38,8	

Tab. 6b: alpha = 0,50

Koronare Herzerkrankung und a) Cholesterin
b) Triglyceride
bei Personen mit einem Brocaindex $\leq 10\%$ des
Gesamtkollektivs

Broca >10%

Cholesterin			
Klassen		KHK	Morbiditätsverhältnis
224	beobachtet	52	81
	erwartet	63,5	
225-273	beobachtet	73	117
	erwartet	66,5	
274	beobachtet	60	100
	erwartet	60,0	

Tab. 7a: alpha = 12,86

Broca >10%

Triglyceride			
Klassen		KHK	Morbiditätsverhältnis
156	beobachtet	51	79
	erwartet	64,1	
157-256	beobachtet	67	105
	erwartet	63,5	
257	beobachtet	72	115
	erwartet	62,4	

Tab. 7b: alpha = 11,30

koronare Herzerkrankung und a) Cholesterin,
b) Triglyceride
bei Personen mit einem Brocaindex >10% des
Gesamtkollektivs

VI Diskussion

In unserer Studie finden wir, daß bei Nicht-Diabetikern KHK-Erkrankungen häufiger bei erhöhtem Cholesterin und Triglyzeriden auftreten. Sowohl in der Gruppe der Normalgewichtigen (Broca-Index ≤ 100) als auch der Übergewichtigen (>100) wird bei steigenden Cholesterin- und Triglyzeridwerten die Zahl der koronarkranken grösser. Allerdings liess sich für die Übergewichtigen keine Signifikanz nachweisen.

Für Frauen und Personen älter als 50 Jahre liess sich zwar eine tendenziöse, aber nicht signifikante Abhängigkeit vom Cholesterin nachweisen. Die Abhängigkeit von den Triglyzeriden war auch hier signifikant. Ähnliche Ergebnisse hatten Schneider et.al. (57). Sie fanden bei im Mittel 60-jährigen eine Häufung von Koronarinsuffizienz bei Patienten mit Hyperlipoproteinämie Typ IV mit vorwiegenden Triglyzeridanteilen.

Die uns vornehmlich interessierende Fragestellung ist jedoch, ob ein Zusammentreffen von erhöhtem Cholesterin oder Triglyzeriden bei verschieden gut eingestelltem Diabetes mellitus das Risiko an KHK zu erkranken, erhöht. Wir können beobachten, daß bei gut eingestelltem Diabetes mellitus nur steigende Triglyzeridwerte die Prävalenz von KHK-Erkrankung vergrößern. Bei latentem Diabetes mellitus und schlecht eingestelltem Diabetes sieht man weder für die Triglyzeride noch das Cholesterin signifikante Unterschiede im Auftreten von KHK bei steigenden Serumkonzentrationen. Durch die Aufteilung der Kollektive in Terzile liegen jedoch die Grenzen der einzelnen Triglyzeridklassen unterschiedlich. In den Diabetesgruppen 2 und 4 (subklinischer Diabetes mellitus, schlecht eingestellter Diabetes mellitus) beginnt Klasse 2 mit Werten, die bei Nicht-Diabetikern den Anfangswerten der Klasse 3 entsprechen.

Möglicherweise steigt ab bestimmten Triglyzeridwerten (hier ab 170mg) das Risiko der KHK-Erkrankung nicht weiter. Die Grenzen der Cholesterinklassen für die vier Gruppen liegen im Streubereich.

Diabetes mellitus als Risikofaktor

Der manifeste Diabetes mellitus ist seit langem als bedeutender Risikofaktor für später auftretende KHK bekannt. Dem Problem wurden systematisch aufgebaute retrospektive und prospektive Studien gewidmet. Ostrander und Epstein (44) berichten, daß Diabetiker häufiger, schwerer und früher an atherosklerotischen Erkrankungen litten als Nicht-Diabetiker. Auch Pell/D'Alonzo (47) zeigten, daß Diabetiker mit einem höheren Risiko, an KHK zu erkranken, belastet sind, als Stoffwechselgesunde. Vergrößert wird das Risiko bei Zusammentreffen mit anderen Risikofaktoren (z.B. Hypertonie).

In der Mining-Community Study West-Virginia (26), in der alle männlichen Einwohner zwischen 20 und 69 Jahren aus 5 Ortschaften untersucht wurden, fand man signifikante Unterschiede des Nüchternblutzuckers zwischen KHK-Erkrankten und Koronar-Gesunden.

Besonders ausführliche Ergebnisse zu diesem Problem liegen von Bradley (10,11) aus der Joslin-Klinik in Boston aus einer Autopsiestudie vor. Im Zeitraum von 1960-1968 wurden bei 5.009 Diabetikern in 53,2% der Fälle Atherosklerose als Todesursache angegeben, die Gesamtzahl an Angiopathien wird mit 76% angegeben.

Deibert und Kaffarnik sowie Gassel et.al. (17, 22) fanden bei einem Vergleich eines Kollektivs von Diabetikern mit einem gleichaltrigen Kollektiv von Nicht-Diabetikern statistisch gesicherte Abweichungen mehrerer EKG-Kriterien, wie P, PQ-Zeit, Breite des QRS-Komplexes, Sokolow-Index, ST-Strecke, T.

In manchen Publikationen wurde die Bedeutung des Risikofaktors diabetes mellitus allein in Zweifel gezogen, hingegen die Kombination mit anderen Risikofaktoren in der Ätiologie des KHK als wichtig erachtet. So postulierte Keen (32) aus einer amerikanisch-japanischen Sektionsstudie, in der bei 686 verstorbenen japanischen Diabetikern ischämische Herzerkrankung als Todesursache in nur 5% diagnostiziert wurde, während von 1.230 amerikanischen Diabetikern 54% an ischämischen Herzerkrankungen gestorben waren, daß der Diabetiker nicht eo ipso verdammt ist, im Zusammenhang mit seiner Krankheit eine atherosklerotische Krankheit zu entwickeln.

In der Framingham-Studie, bei der bei 5.127 Personen alle zwei Jahre neben EKG, klinischer Untersuchung, kardialer Anamnese, Thoraxaufnahmen, Körpergewicht, Hautdicke, Lipide, Blutdruck und Hämatokrit auch Blutzuckerbestimmungen durchgeführt wurden, kam Kannel (30) zu der Auffassung, daß zwar bei Diabetikern eine Neigung zu frühzeitiger Entwicklung atherosklerotischer Erkrankungen besteht, umgekehrt leidet jedoch nur ein kleiner Teil atherosklerotischer Patienten an einem manifesten Diabetes mellitus und häufig besteht ein gestörter Glukose-Toleranztest. Eine Prüfung der Serumlipide bei Personen, die einen klinischen Diabetes mellitus hatten, zeigten Lipidabnormalitäten nicht erst beim Entdecken des Diabetes mellitus, sondern etwa 10 Jahre zuvor. Daraus schließt Kannel, daß die Spätfolgen beim Diabetes mellitus nicht so sehr eine Folge der Zuckererkrankung als der Lipidstoffwechselstörung sind.

Risikofaktor latenter Diabetes mellitus

Wie schon zuvor erwähnt (Framingham-Studie) gilt auch heute der latente Diabetes mellitus als ein Prädiktor für später auftretende KHK. Berchthold (7) stellte in

einem 1974 veröffentlichten Bericht "Herzinfarkt und Diabetes mellitus" Ergebnisse von 41 Autoren, die nach aufgetretenem Myokardinfarkt Glukose-Toleranzteste durchgeführt hatten, zusammen. In 46,5% aller Fälle zeigten die Patienten pathologische Glukose-toleranz.

Im Krankengut der medizinischen Poliklinik Marburg fanden Kaffarnik et.al. (28) bei Infarkt-Patienten, bei denen der Infarkt 12 Monate zurücklag, mit dem Tolbutamid- und intravenösen Glukose-Toleranztest bei rund 50% der Patienten eine Glukosestoffwechselstörung. Ebenso fanden Falsetty et.al. (21) 1968 auch bei Patienten mit Angina pectoris-Beschwerden gehäuft Glukose-toleranzstörungen. Bei 27 Patienten mit angiographisch gesicherter Koronarsklerose wiesen 11 einen pathologischen Glukosebelastungstest und 7 einen abnormen Cortison-Glukosetoleranztest auf.

In einer großen prospektiven Studie zu diesem Problem, der Tecumseh-study unter Leitung von Epstein (20) wurde nach 7-jähriger Beobachtung eine signifikant häufigere Inzidenz von KHK bei gleichzeitig bestehender pathologischer Glukosetoleranz beobachtet, als bei Kohlehydrat-Stoffwechselgesunden.

Gute Stoffwechseleinstellung als Prophylaxe vaskulärer Spätschäden.

Nach wie vor kontrovers beantwortet wird die Frage, ob die Einstellungsqualität des Diabetes mellitus einen Einfluß auf die Verhütung von Spätschäden hat. Prospektive Studien zu diesem Problem stehen noch aus. Constam (14) beobachtete - allerdings ohne Differenzierung in Makroangiopathie und Mikroangiopathie - signifikante Unterschiede bezüglich der Spätschäden zwischen gut und wechselnd eingestellten Diabetikern nach 50-jähriger Beobachtung. Die Zahl der schlecht ein-

gestellten Diabetiker war zu diesem Zeitpunkt zu klein, da zu viele Patienten bereits verstorben waren. Sowohl Lunabaeck (41) als auch Iense et.al. (42) konnten jedoch bei Teilung in Makro- und Mikroangiopathie diese Ergebnisse nicht bestätigen. Es konnte nur eine positive Korrelation zur Retinopathia diabetica gefunden werden. Lunabaeck führt die fehlenden Ergebnisse für die Makroangiopathie (Koronarsklerose) auf die in allen Fällen nicht objektive diagnostische Sicherung zurück (in keiner Studie wurden regelmäßig angiographische Untersuchungen durchgeführt).

Lipide als Risikofaktoren

Es ist inzwischen gewiss, dass die Lipide eine besonders wichtige Rolle als Risikofaktoren für später auftretende KHK spielen. Zur Frage, ob Cholesterin oder Triglyceride als bessere Indikatoren für das Arteriosklerose-Risiko vorzuziehen sind, gibt es differente Meinungen. Aus der Framingham-Studie wurde die herausragende Bedeutung der Cholesterine aus einer Vielzahl anderer Risikofaktoren bekannt (Triglycerid-Untersuchungen wurden in diese Studie erst sehr spät mit einbezogen, so dass noch keine Auswertungen vorliegen.). Auch nach Ausschluß anderer Risikofaktoren, Hypertonie, Diabetes mellitus, EKG-Abnormalitäten und Rauchgewohnheiten, wurde ein wachsendes Risiko proportional zur Cholesterinkonzentration festgestellt (29,30,31). Die Beziehung zwischen Cholesterinspiegel und KHK-Morbidität ist gradlinig. Es findet sich kaum ein kritischer Wert, an dem die Morbidität plötzlich zunehmen würde, auch unter dem arithmetischen Mittel von 225mg/100ml steigt die KHK-Morbidität mit steigendem Cholesteringehalt" (29).

Eine von der Atherosclerosis-Study-Group (39) veröffentlichte Studie zeigt die Ergebnisse des National-look-

Projects, in dem die Daten der Albany Study, Civil Servant Chicago People, Western Electric Company, Framingham Country Study, Los Angeles Civil Servants, Minneapolis St. Pauls Businessmen u.a. zusammengestellt sind. Die gesammelten Ergebnisse bestätigen die These, daß bei steigendem Cholesterin das Risiko für KHK-Erkrankungen zunimmt.

Keys (35) fand 60 Koronarerkrankte unter 259 beobachteten Männern im Alter zwischen 40 und 59 Jahren im Verlauf von 23 Jahren. Hierbei erwies sich vor allem das Cholesterin neben Blutdruck und Cold-pressure-Test als aussagekräftiger Prädiktor. In einer anderen Untersuchung an 2.571 Eisenbahnern im Alter zwischen 40 und 59 Jahren ergab sich ebenfalls ein Überwiegen der beobachteten KHK-Fälle über die erwarteten bei steigenden Cholesterinwerten (34).

In einer anderen Publikation verglich jedoch Keys (33), die in sieben europäischen Ländern gewonnenen Ergebnisse mit der oben genannten Studie an amerikanischen Eisenbahnern. Er fand keine Erklärung für die fast doppelt so hohe Morbiditätsrate bei den letzteren. Die Durchschnittswerte der untersuchten Faktoren waren bei beiden Kollektiven gleich, insbesondere Serumcholesterin, Blutdruck und Rauchgewohnheiten. Für das Europäerkollektiv galt ebenfalls, daß das Risiko an KHK zu erkranken, abhängig von den Serumcholesterinkonzentrationen war. Somit könnte ein weiterer, hier nicht untersuchter Faktor eine Rolle spielen. Ebenso relativiert werden muß die Bedeutung des Cholesterins durch die vergleichende Untersuchung zwischen den Inseln Korfu und Kreta (34): obwohl bei den Einwohnern Kretas Cholesterinwerte und Blutdruck höher lagen, waren die Bewohner Korfus mehr von KHK betroffen. Sowohl bei den Studien Keys als auch der Framingham-Studie wurden die

Serumtriglyzeride, wie oben erwähnt, zunächst aus methodischen Gründen nicht von Beginn an in die Untersuchung einbezogen.

Albrink wies 1959 (3) die epidemiologische Forschung erstmals auf die Bedeutung der Triglyzeride hin. Sie stellte fest, daß in nur 46% erwiesener KHK-Erkrankungen erhöhte Cholesterinwerte (Kontrollgruppe 26%) gefunden wurden, während in 82% der Fälle die Triglyzeride einen sicher pathologischen Wert von 5,4 mÄqu pro Liter überstiegen (Kontrollgruppe 36%). Im Verlaufe weiterer Untersuchungen zu der Frage, welcher der beiden Prädiktoren für später auftretende KHK-Erkrankungen - Triglyzeride oder Cholesterin - geeigneter ist, kam man zu unterschiedlichen Ergebnissen. Carlson (12) fand bei einem ausgewählten Kollektiv 6 Monate nach abgelauftenem Herzinfarkt in allen Altersgruppen erhöhte Cholesterinwerte. Bei jüngeren Patienten bis zum 50. Lebensjahr waren die Triglyzeride signifikant gegenüber einer Kontrollgruppe erhöht.

Ebenso fanden Hays et.al. (23) signifikante Differenzen der Triglyzeride zwischen Herzinfarkterkrankten und einer Kontrollgruppe bis zum 50. Lebensjahr.

Bei einer Gegenüberstellung eines Normalkollektivs mit einem Kollektiv ausgewählter Patienten mit Arteriosklerose beobachtete Kroman et.al. (39) signifikant höhere Werte sowohl des Cholesterins als auch der Triglyzeride in der Gruppe der Erkrankten. Page et.al. (46) stellten bei 350 Patienten, bei denen angiographisch eine Koronarsklerose gesichert war, fest, daß eine sehr gute Korrelation zwischen der Häufigkeit von KHK und Cholesterin sowie Triglyceriden bestand.

Crowley (16) veröffentlichte eine Beobachtung an 146 KHK-Patienten. Der Befund war auch hier objektiv durch

Koronarangiographie gesichert. Er fand, daß bei einem Vergleich mit einer Kontrollgruppe die Cholesterinwerte sich nicht signifikant voneinander unterschieden. Dagegen wurden erhöhte Triglyzeride in der Kontrollgruppe signifikant häufiger gefunden.

Cotten et.al. (15) hingegen konnten bei einem Vergleich zwischen 91 koronarerkrankten Männern unter 65 und 98 Gesunden nur für die Cholesterinmittelwerte signifikante Unterschiede finden. Für den durchschnittlichen Triglyzeridwert konnte keine Signifikanz nachgewiesen werden.

Schneider et.al. (56) fanden bei einem Vergleich von 311 Hyperlipämikern und 238 Normolipämikern, daß bei Triglyzeridwerten über 200mg/100ml im Gegensatz zu Cholesterinwerten über 290mg/100ml eine signifikant höhere Häufigkeit an Infarkten, Kammerendteilveränderungen und Angina pectoris festzustellen war.

In einer von Klemens et.al. (36) durchgeführten Untersuchung an 242 Patienten und einer 600 Personen umfassenden Kontrollgruppe wurden bei etwa dreiviertel aller Patienten mit Herzinfarkt und Angina pectoris erhöhte Werte für Cholesterin und Triglyzeride festgestellt. In der Kontrollgruppe nur bei einem Viertel. Die beiden Lipide vergleichend sah man mehr Hypertriglyzeridämien als Hypercholesterinämien bei den Erkrankten.

Neitzert et.al. (43) wiesen bei Hyperlipoproteinämiepatienten mit normalem Ruhe-EKG und ohne Angina pectoris in einem hohen Prozentsatz sowohl bei erhöhten Cholesterin- als auch Triglyzeridwerten ergometrisch gesichert eine Koronarsklerose nach.

In einer neueren Studie von Kuo (40) konnte bei 286 Patienten in 98% der Fälle eine Hypertriglyzeridämie diagnostiziert werden.

Die bisher geschilderten Beobachtungen wurden an retrospektiv untersuchten Patientenkollektiven gewonnen.

In der Albany-Heart-Study (9) wurde über 5 Jahre prospektiv bei 1851 Personen die Aussagekraft von Cholesterin und Triglyzeriden für später auftretende KHK untersucht. Man fand, daß sowohl bei erhöhten Triglyzeriden als auch Cholesterinen eine Neigung zu KHK-Erkrankungen bestand. Bei einer Differenzierung in Personen mit nur erhöhten Cholesterinen oder allein erhöhten Triglyzeriden konnte ein vermehrtes Auftreten von KHK nur für steigende Cholesterinwerte registriert werden, für die wenigen Untersuchten mit alleiniger Triglyzeriderhöhung konnte auf Grund der geringen Fallzahl keine Aussage getroffen werden.

In der prospektiven Studie von Carlson und Böttiger (13) kommt den Triglyzeriden als unabhängigem Risikofaktor dieselbe Bedeutung zu wie den Cholesterinen und dem inhalativen Nikotinabusus.

Da bei Diabetikern häufig Lipidstoffwechselstörungen festgestellt werden (1,41,38) schien es uns wichtig, die Bedeutung der Koinzidenz der beiden Stoffwechselstörungen für das koronarskleroserisiko zu untersuchen. Die konsequente Untersuchung von Triglyzeriden beim Diabetiker ist noch so jung, daß zu diesem Problem relativ wenig Literaturangaben zu finden sind.

Albrink et.al. (6) betonten, daß die Korrelation zwischen Triglyzeriden und arteriosklerotischen Erkrankungen die Klinik des Diabetikers begleitet.

Biermann und Porte (8) konnten, allerdings ohne Differenzierung in Cholesterin und Triglyzeride, bei 159

untersuchten Diabetikern eine gute Korrelation zwischen hohen Lipiden und koronarsklerotischen Komplikationen feststellen. Adlerberg (1), Schrade (58) und Reinheimer (49) berichten aus ihren Studien, daß beim Zusammentreffen von KHK und Diabetes mellitus die Triglyzeride am höchsten lagen. Die Unterschiede für die Cholesterinwerte waren im Vergleich zu einer Kontrollgruppe nicht signifikant oder gering.

Santen et.al. (52) beschreiben aus einer Studie, in der 101 Diabetiker - 50% davon Arteriosklerotiker - und eine Kontrollgruppe untersucht wurden: Diabetiker mit Arteriosklerose konnten besser von Patienten mit Diabetes mellitus ohne Arteriosklerose mit Hilfe des Triglyzeridspiegels unterschieden werden als mit Cholesterinwerten. Von dieser Studie wurden alle Patienten mit erhöhtem Blutdruck ausgeschlossen.

Ostrander et.al. (45) berichten über eine Studie an vier Gruppen mit je 19 Personen KHK-Erkrankter mit Diabetes mellitus, KHK-Erkrankter ohne Diabetes mellitus, Diabetiker ohne KHK und Gesunde.

Untersucht auf Cholesterin, Triglyzeridwerte, Glukosetoleranztest und Blutdruck stellten sie fest, daß die vier Gruppen bezüglich des Cholesterins und des Blutdrucks sich ähnlich verhielten, Glukosetoleranzindex (1-Stunden- und 2-Stundenwert des Glukosetoleranztest addiert) und Triglyzeride jedoch signifikant höher in der Gruppe der KHK-Erkrankten mit Diabetes mellitus waren.

In einer Studie von 100 indischen Diabetikern unter 40 Jahren erwiesen sich sowohl das Cholesterin als auch die Triglyzeride als mit KHK-Erkrankungen verknüpfte Faktoren (2).

Righetti (51) identifizierte bei 98 Diabetikern die Triglyzeride als Risiko für KHK, die Hypercholesterin-

ämie erschien nicht so bedeutsam.

Bisher kennen wir zu diesem Problem keine prospektiven Studien, alle bisher genannten Untersuchungen wurden auf retrospektivem Wege durchgeführt.

Aufgrund der Ergebnisse unserer Studie, sowie den oben erwähnten Veröffentlichungen sind wir der Meinung, daß das Zusammentreffen von Diabetes mellitus und Hypertriglyzeridämie auch für den gut eingestellten Diabetes mellitus ein erhöhtes Risiko bedeutet, so daß es, wie von Jahnke (27) und anderen Autoren gefordert, wichtig erscheint, nicht nur den Blutzuckerspiegel und die Glucosurie, sondern auch die Triglyzeridwerte bei der Diabeteseinstellung gebührend zu berücksichtigen.

VII Zusammenfassung

1. Bei Nicht-Diabetikern steigt sowohl mit den Cholesterin- als auch mit den Triglyzeridwerten die Frequenz der Koronarerkrankungen signifikant.
2. Für Patienten mit subklinischem Diabetes mellitus und schlecht eingestelltem Diabetes mellitus konnte kein signifikanter Anstieg in Abhängigkeit von steigenden Cholesterin- oder Triglyzeridwerten beobachtet werden. Die Triglyzeridwerte liegen jedoch insgesamt höher als bei den Nicht-Diabetikern, während die Cholesterinklassen sich gleichen.
3. Bei gut eingestellten Diabetikern wurde nur für steigende Triglyzeridwerte eine signifikant höhere Erkrankungshäufigkeit an Koronarsklerose festgestellt. Die Höhe des Cholesterinspiegels hatte keinen Einfluß.
4. Alter, Gewicht und Geschlechtsverteilung zeigten keine Unterschiede in Lipidklassen der drei Diabetesgruppen, und kommen so bei Patienten mit gestörter kohlehydrattoleranz nicht als beeinflussende Größen des Koronarskleroserisikos in Frage.
5. Es erscheint uns wichtig, bei der Betreuung des Diabetikers nicht nur Blutzucker und Harnzucker, sondern auch den Triglyzeridspiegel zur Prophylaxe vaskulärer Schäden insbesondere der Koronarsklerose zu berücksichtigen.

VIII Literaturverzeichnis

- 1) Adlerberg, D, Circulating lipids in diabetes
L. Eisler; mellitus
J.Amer.med.Ass. 170, 1261, (1959)

- 2) Ahuja, M.M.S., Intemelationship of vascular
v. Kunar and disease and blood lipids in young
W.V. Gossain; indian diabetics
Diabetes 18, 670, (1969)

- 3) Albrink, M.J. Serumtriglycerides in coronary
and Man, E.B.; artery disease
Arch. intern. Med. 103, 4, (1959)

- 4) Albrink, M.J., Serum lipids, hypertension and
J.W. Meigs and coronary artery disease
E.B. Man; Amer.J.Med. 31, 4, (1961)

- 5) Albrink, M.J.; Triglycerides, lipoproteins and
coronary artery disease
Arch.intern.Med., 109, 345, (1962)

- 6) Albrink, M.J., Vascular disease and serum lipids
P.H. Laviertes, and in Diabetes mell.
E.B. Man; Ann.intern.Med. 58, 305 (1963)

- 7) Berchtold, Pl.; Herzinfarkt und Diabetes mellitus
Therapiewoche 24, 2624 (1974)

- 8) Biermann, E.L., Carbohydrate intolerance and
D. Porte; lipemia
Ann.intern.Med. 68, 926 (1963)

- 9) Brown, D.F., Serum Triglyceride in Health
S.H. Kinch and and Ischemic
J.T. Doyle; Heart Disease
N.Engl.J.Med. 273 947 (1965)

- 10) Bradley, R.F.; Coronary artery disease in:
Fajans S.S., K.E. Sussmann: Dia-
betes mellitus Diagnosis and
treatment
Vol.III A.D.A. 297, (1971)

- 11) Bradley, R.F.; Cardiovascular disease in:
Marble A. et.al. Joslin's Diabetes mellitus: 11. Auflage
Lea + Febinger, Philadelphia
S. 417, (1971)
- 12) Carlson, L.L.; Serum lipids in men with myocardial infarction
Acta med.scand. 167, 399 (1960)
- 13) Carlson, L.A., Ischemic heart disease in relation to fasting values of plasma triglyceride and cholesterol
Böttiger, L.A.; Lancet 1 : 865 (1972)
- 14) Constan, G.R.; Zur Spätprognose des Diabetes mellitus
Helvetia Medica Acta 32, 287 (1965)
- 15) Cotton, S.G., Factors discriminating men with coronary heart disease from healthy controls
Nixon, J.M., Brit. Heart Journal 34, 458
Carpenter, R.G., (1972)
Evans, D.W.;
- 16) V. Crowley, L.V.; Serum lipid concentrations in patients with coronary arteriosclerosis demonstrated by coronary angiography
Clinical chemistry 17, 207 (1971)
- 17) Deibert, K. und Vergleichende Untersuchung zur Häufigkeit degenerativer Herzveränderungen an Hand elektrokardiographischer Kriterien bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern
Kaffernik, H.; Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 74, 1018 (1968)
- 18) Eggstein, M., Eine neue Bestimmung der Neutralfette
Kreutz, F.H.; Klin. Wschr. 44, 262 (1966)
- 19) Epstein, F.A.; Hyperglycemia: A risk factor in coronary heart disease
Circulation 36, 609, (1967)

- 20) Epstein, F.H.,
Ostrander, L.D.Jr.,
Johnson B.C.,
Payne, M.W.,
Hayner, N.S.,
Keller, J.B.,
Francis, T.H.;
Epidemiological studies of a
cardiovascular disease in a
total community - Tecumseh,
Michigan
Ann. Intern. Med. 62, 1170
(1965)
- 21) Falsetti, H.L.
Schnatz, L.,
Greene, D.G.,
Bunnell, L.L.;
Lipid and carbohydrate stu-
dies in coronary artery
disease
Circulation 37, 184 (1968)
- 22) Gassel, W.D.,
R. Engelhardt,
K. Deibert,
P. Zöfel,
H. Kaffarnik;
Die kardiale Gefährdung des
Diabetikers
Dtsch. med. Wschr. 95, 1587
(1970)
- 23) Hayes, D.,
D.W. Neill;
Serum cholesterol and trigly-
cerides in ischemic heart
disease
Clin. Sci. 26, 185 (1964)
- 24) Heyden, S.;
Ergebnisse und Konsequenzen
der post-Framingham-Studien.
Risikofaktoren für das Herz,
Studienreihe Boehringer, Mannheim 1965
- 25) Heyden, S.;
Epidemiology in: Atheroscle-
rosis: Hrsg. Schettler, F.G.,
G.S. Boyd, 169 (1969) Amster-
dam
- 26) Higgs, I.T.T.,
Higgs, M.W.,
Lockshin, M.D.,
Cenale, N.;
Coronary heart disease in
Mining Communities in Marion
Country West-Virginia.
J. chron. disease 22, 165
(1969)
- 27) Jahnke, K.,
Miss, H.D.,
Drost, H.;
Kriterien und Bewertung der
Diabetes Einstellung
Dtsch. med. Wschr., 99, 872
(1974)
- 28) Kaffarnik, H.,
Lingelbach, H.,
Gassel, W.D.,
Heimsoth, V.;
Häufigkeit diabetischer Stoff-
wechselstörungen bei Herzin-
farktpatienten
Dtsch. med. Wschr. 96, 1659
(1971)

- 29) Kannel, W.B.,
L.K. Widmer,
T.R. Dawber;
Gefährdung durch koronare Herz-
krankheit,
Schweiz. med. Wschr. 95, 16
(1965)
- 30) Kannel, W.B.;
Result of the epidemiologic
investigation of ischemic heart
disease, illustrated by the
Framingham study in: Snellen,
H.A., Ed., Boerhave Course on
ischemic heart disease, 272,
(1969) Leiden, Netherlands
- 31) Kannel, W.B.,
Castelli, W.P.,
Gordon, T.,
McNamara, P.M.;
Serum cholesterol, lipoproteins,
the risk of coronary-heart
disease
Framingham-Study Ann. intern.
Med. 74, 1, (1971)
- 32) Keen, H.;
Glucose tolerance, Plasma lipids
and atherosclerosis
Proc. Nutr. Soc. 21, 339 (1972)
- 33) Keys, A.,
Arravanis, C.,
Blackburn, H.J.
et.al.;
Epidemiological studies related
to coronary heart disease.
Characteristics of men aged
40 - 59 in seven countries.
Acta med. scand. suppl. 460,
392 (1966)
- 34) Keys, A.
editor;
Coronary heart disease in seven
countries
Circulation suppl. I, 41, 1,
(1970)
- 35) Keys, A.,
Taylor, H.L.,
Blackburn, H.,
Brozek, P.,
Anderson, J.T.,
Simonson, E.;
Mortality and coronary heart
disease among men studied
23 years
Arch. intern. Med. 128, 201
(1971)
- 36) Klemens, U.H.,
v.Löwis of Menar, E.,
Brauer, A.,
Wunck, E.v.,
Schröder, R.;
Hyperlipoproteinämie und Koro-
närkrankungen. Häufigkeit,
Typenverteilung, Abhängigkeit
von Geschlecht und Alter
Klin. Wschr. 50, 139 (1972)

- 37) Kommerell, B.; Zur Epidemiologie und Pathogenese des Herzinfarktes,
Byk-Golden-Lomberg, Konstanz o.J.
- 38) Koppers, L.E., Lipid disturbances in endocrine disorders
P.I. Palombo; Med. Clin. North Amer. 56, 1013 (1972)
- 39) Kroman, H.J., Lipids in normals and patients
Madine S. Bender with coronary artery disease
and A. Brest; Amer.J. med. Sci 248, 571 (1964)
- 40) kuo, P.I.; Hypertriglyceridemia in coronary
artery disease and its managment
J.Amer.Ass. 201, 101 (1967)
- 41) Levy R.I., Hypertriglyceridemia diabetes
C.I. Glueck; mell. and coronary artery
disease
Arch. intern. Med. 123, 220 (1969)
- 42) Lundbaeck, K.; Das spätädiabetische Syndrom -
Angiopathia diabetica
Ergebnisse der inneren Medizin
und Kinderheilkunde, 8, 1 (1957)
- 43) Neitzert, A., Die arterielle Durchblutungs-
Eltze, C., reserve bei Patienten mit
Mühlfellner, O., essentieller Hyperlipoprotein-
Mühlfellner, G.,ämie
Schneider, J., Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 79,
Zöfel, P., 1287 (1973)
Kaffarnik, H.;
- 44) Ostrander Jr. L.D., The relationship of cardio-
Francis vascular disease to hyper-
Hayner, N., glycemia
Kjelsberg, O., Ann. Intern. Med. 62, 1193
Epstein, F.H.; (1965)
- 45) Ostrander Jr. L.D., Hyperglycemia and hypertrigly-
B.J. Neff, ceridemia among persons with
W.D. Block, coronary heart disease
T. Francis Jr. Ann. Intern. Med. 67, 34 (1967)
and F.H. Epstein;

- 46) Page, I.H., Prediction of coronary heart disease
Berettoni, J.M., based on clinical suspicion
Butkus, A., age, totalcholesterol and tri-
Sones, F.M.; glyceride
Circulation 41, 625 (1970)
- 47) Pell, S., Factors associated with long
D'Alonzo C.A. M.D.; term survival of diabetics
JAMA 214, 1833 (1970)
- 48) Pense, G., Qualität der Stoffwechselführung
Panzram, G., und Angiopathie bei 180 Langzeit-
Pisorek, D., diabetikern mit mindestens
Meinhold, J., 20-jähriger Krankheitsdauer
Müller, W., Schweiz. med. Wschr. 103, 1125
Leder, H., (1973)
Kaselow, D.,
Adolph, W.;
- 49) Reinheimer, W.; Weight gain, serum lipids, and
vascular disease in diabetics
Amer. J. clin. Nutr. 20, 986
(1967)
- 50) Richterich, R., Bestimmung des Gesamtcholesterins
Lauber, K.; im Serum. VIII. Mitteilung über
Ultramikromethoden im klinischen
Laboratorium
Klin. Wschr. 40, 1252 (1962)
- 51) Righetti, A.; Clinical study on the relation-
ship between diabetes hyperli-
poproteinemia and atheromatosis
Schweiz. med. Wschr. 103, 668
(1973)
- 52) Santen, R.F. Atherosclerosis in diabetes mel-
Pork, W.W., litus. Correlations with serum
Fajans, S.S., lipids levels, adiposity and
Arbor, A.; serum insulin level
Arch. Intern. Med. 130, 833
(1972)
- 53) Schaefer, H., Probleme und Methoden der Epide-
Blohmke, M.; miologie in: Sozialmedizin
Stuttgart 1972

- 54) Schettler, G.;
Risikofaktoren der Herz- und
Gefäßkrankheiten
Med. Welt, 25, 1171 (1974)
- 55) Schmidt, F.H.;
K. von Dahl;
Zur Methode der enzymatischen
Neutralfettbestimmung in biolo-
gischem Material
Z. klin. Chemie u. klin. Bio-
chemie 6, 3 (1968)
- 56) J. Schneider,
Fürst, G.,
Zöfel, P.,
Kaffarnik, H.;
Anteil der mit Gefäßschäden
korrelierbaren Veränderungen bei
Patienten mit Hyperlipämien
Arzneimittelforschung (Drug
Res.) 22, 1823 (1972)
- 57) J. Schneider,
Neitzert, A.,
Mühlfellner, G.,
Mühlfellner, O.,
Zöfel, P.,
Eltze, C.,
Fürst, G.,
Kaffarnik, H.;
Coronary and peripheral artery
reserve in different types of
hyperlipoproteinemia
III. Arteriosklerose Symposium
Berlin 1973
- 58) Schrade, W.,
Boehle, E.,
Biegler, R.,
Harmuth, E.;
Fatty acid composition of lipid
fractions in diabetic serum
Lancet 1 285 (1963)
- 59) Stamler, J.,
Lilienfeld, A.,
Primary prevention of atheros-
clerotic disease
Circulation XLII, A - 55 (1970)
- 60) Statistisches
Bundesamt
Das Gesundheitswesen der Bundes-
republik Deutschland
(Hrsg.) Bundesministerium f. Jugend,
Familie und Gesundheit, Stuttgart
u. Mainz 1974 Bd. 5
- 61) Watson, D.;
A simple method for the deter-
mination of cholesterol
Cli. Chem. acta: 5, 637 (1960)

Den Herren Professoren Dr. Voss und Dr. Klaus gilt mein Dank für die Möglichkeit der wissenschaftlichen Arbeit an der Medizinischen Poliklinik der Universität Marburg.

Ganz besonders danke ich Frau Prof. Dr. A. Engelhardt und Herrn Prof. Dr. H. Kaffarnik, die mir das Thema überließen, sowie Herrn Dr. med. habil. Schneider, die mir bei der Durchführung der Arbeit zahlreiche Hinweise gaben.

Herrn Prof. Dr. K. Jahnke danke ich für die Daten aus der Ferdinand-Sauerbruch-Klinik Wuppertal, die er mir zur Verfügung stellte.

Für die statistische Auswertung der Ergebnisse möchte ich Herrn Diplom-Mathematiker P. Zöfel vom Rechenzentrum der Universität danken.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

Beckmann, Berendes, Bommer, Brück, Buchholz, Dimroth, Dittrich, Dölle, Exner, Friedrich, Ganz, Golenhofen, Graul, Hamelmann, Hardewig, Hensel, Hess, Heuser, Hildebrandt, Hohorst, Hort, Hupe, Jacob, Kaffarnik, Karlson, Keil, Klaus, Koch, Koecke, Koransky, Korb, Kunz, Linneweh, Lütcke, Mahr, Mann, Martini, Mattes, Neswetha, Nöth, Nultsch, Öhmig, Öpen, Petry, Pots, Reim, Rodeck, Rohen, Schiff, Schleyer, Schmid, Schmitz-Moormann, Seidel, Siegert, Siess, Strohmeyer, Straub, Stuke, Voss, Walcher, Willenbockel, Wendt, Zilliken.

Lebenslauf

Am 21.3.1948 wurde ich als Tochter des
Dr. med. Heribert Marx und seiner Ehefrau
Dr. med. Gabriele Marx geb. Lehne in Halle /
Saale geboren.

Von 1954 - 1958 besuchte ich die Volksschule
anschließend das altsprachliche Ludwig-Georg-
Gymnasium in Darmstadt, wo ich 1966 das Abitur
ablegte.

Im Wintersemester 1966 studierte ich zunächst
an der Philipps-Universität Marburg Biologie
und Physik, ab dem Sommersemester 1967 Medizin.
Im Wintersemester 1967/68 legte ich die natur-
wissenschaftliche, im Wintersemester 1969/70
die Ärztliche Vorprüfung ab. Im August 1973
beendete ich das Staatsexamen.

Seither war ich als Medizinalassistentin an der
Medizinischen Poliklinik sowie am Institut für
Medizinische und Biologische Statistik der
Universität Marburg, hier später als Wissen-
schaftliche Assistentin, tätig. Die chirurgische
Medizinalassistentenzeit absolvierte ich an der
Elisabethklinik in Marburg.

Seit dem 1.6. 1975 bin ich Wissenschaftliche
Assistentin der Universitäts- Nervenlinik.

